

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE BEEINFLUSSUNG DES
BLUTSEROTONINSPIEGELS UND
DES BLUTDRUCKS BEI NORMOTONIKERN
DURCH ALPHA- METHYL-DOPA,
ZUGLEICH EIN METHODISCHER BEITRAG
ZUR SEROTONINBESTIMMUNG IM BLUT

Winfried Berghoff



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

ZUR BEEINFLUSSUNG DES
BLUTSEROTONINSPIEGELS UND
DES BLUTDRUCKS BEI NORMOTONIKERN
DURCH ALPHA- METHYL-DOPA,
ZUGLEICH EIN METHODISCHER BEITRAG
ZUR SEROTONINBESTIMMUNG IM BLUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Winfried Berghoff
aus Danzig

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. H. G. KNAUFF
Korreferent:	Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.1966

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALT

	Seite
EINLEITUNG	7
MATERIAL UND METHODIK	8
ERGEBNISSE	9
I. Methodische Versuche	9
II. Serotoninbestimmungen	12
DISKUSSION	19
ZUSAMMENFASSUNG	22
LITERATURVERZEICHNIS	23

EINLEITUNG

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist ein Dekarboxylierungsprodukt des 5-Hydroxytryptophans (UDENFRIEND u. a., 59, 60). Die Reaktion wird katalysiert durch die 1-aromatische Aminosäure-Dekarboxylase (UDENFRIEND u. a., 62, WESTERMANN u. a., 65). Dieses Ferment kann durch verschiedenste Substanzen gehemmt werden. Unter den bisher bekannten Inhibitoren nimmt das von STEIN und Mitarbeitern (54) zum erstenmal synthetisierte alpha-Methyl-Dopa (dl-alpha-Methyl-3,4-dihydroxyphenylalanin) wegen seiner blutdrucksenkenden Wirkung (GILLESPIE, 23, OATES u. a., 33) eine bedeutsame Stellung ein. Es ist ein kompetitiver Hemmer sowohl in vitro (SOURKES, 52, UDENFRIEND u. a., 62) als auch in vivo (DENGLER und REICHEL, 13, 14, DOLLERY und HARRINGTON, 15, HESS u. a., 26, OATES u. a., 34, PORTER u. a., 37, 38, SJOERDSMA u. a., 49, SMITH, 50, WESTERMANN u. a., 65).

Während die Wechselbeziehungen zwischen künstlich zugeführtem alpha-Methyl-Dopa und dem Stoffwechsel des natürlich vorkommenden 3,4-Dihydroxyphenylalanin (Dopa) bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen waren, prüften wir mögliche Einwirkungen auf den Stoffwechsel des Serotonins, dessen Muttersubstanz ebenfalls ein Substrat des gleichen Fermentes darstellt. Es interessierte uns, ob durch perorale Zufuhr von alpha-Methyl-Dopa bereits beim gesunden Menschen meßbare Konzentrationsänderungen des Blutserotoninspiegels hervorgerufen werden. Dadurch sollte die Grundlage für weitere Studien im pathologischen Bereich gelegt werden.

Da das Ferment im Unterschied zum Substrat überall im Körper in außerordentlich hoher Konzentration vorkommt (GADDUM und GIARMANN, 22, HESS u. a., 27, HOLTZ, 28, 29, 30), kann daher nur mit einer ziemlich schwachen Hemmwirkung gerechnet werden. Neuere Untersuchungen am Gehirn der Maus zeigen sogar, daß die endogene Aminosynthese selbst durch Dekarboxylase-Hemmer, die viel wirksamer als alpha-Methyl-Dopa sind, auch bei anscheinend vollständiger Hemmung dieses Fermentes nur teilweise unterdrückt werden kann (BRODIE u. a., 5, DRAIN u. a., 16). Die Erfassung einer relativ geringen Hemmwirkung, die wahrscheinlich nur mit einem sehr geringen Abfall der Serotoninkonzentration im Blut einhergeht, stellte erhebliche Anforderungen an die Genauigkeit der Methode. Wir mußten daher zunächst die Fehlerbreite unseres Bestimmungsverfahrens exakt festlegen und bestimmen mit welchen Schwankungen über mehrere Tage physiologischerweise gerechnet werden muß.

MATERIAL UND METHODIK

Unsere Versuchspersonen waren therapeutisch unbeeinflusste Patienten mit lediglich funktionellen Störungen im Alter von 14 bis 60 Jahren. Von den an 28 Probanden durchgeführten Versuchen konnten wegen Schwächeanfällen oder Schwindel, die zur Absetzung des Präparates zwangen, wegen mangelnder Kooperation bei Einhaltung der Diät und wegen methodischer Mängel nur fünfzehn ausgewertet werden.

Es wurde grundsätzlich nur Nüchternblut untersucht. Es bestand striktes Rauchverbot. Die Versuchspersonen wurden angehalten, vor und während der Untersuchungsperiode keine Serotonin-haltigen Nahrungssubstanzen und keine Medikamente zu sich zu nehmen. Zunächst wurde an zwei oder drei verschiedenen Tagen der Serotoningehalt des Blutes bestimmt, das arithmetische Mittel ergab den Normwert. Anschließend erhielten die Versuchspersonen über einen Zeitraum von zwei oder drei Tagen vormittags zweimal 0,5 g alpha-Methyl-Dopa im Abstand von zwei Stunden per os. Alpha-Methyl-Dopa wurde in der l-isomeren Form gegeben, da nur diese eine biologische Aktivität zeigt (PORTER u. a., 38, HESS u. a., 27). Zwei Stunden nach der Tabletteneinnahme wurde jeweils der Blutserotoninspiegel bestimmt. Der Blutdruck wurde während der ganzen Untersuchungszeit täglich mehrmals nach RIVA-ROCCI gemessen.

Das mit einer Spritze gewonnene Venenblut wurde sofort in ein eisgekühltes Glasröhrchen gegeben und aus Gründen der Genauigkeit ohne Benutzung von Antikoagulantien - obwohl im stark sauren Milieu die gebräuchlichen Antikoagulantien nach eigenen Untersuchungen in dem von uns benutzten Meßbereich ihre Fluoreszenz verlieren - unmittelbar anschließend auf 5-Hydroxytryptamin untersucht. Dabei wurde nach der von UDENFRIEND, WEISSBACH und BRODIE (61) beschriebenen Methode vorgegangen. 2 ml Blut wurden mit 10 ml Aqua bidest. verdünnt und zur Fällung des Eiweißes mit 2 ml 10 % ZnSO_4 gründlich durchmischt. Dann wurde 1 ml 1n NaOH hinzugegeben und sofort anschließend das ausgefällte Eiweiß bei einer Tourenzahl von 3000 Umdrehungen pro Min. abzentrifugiert. 2 ml des Überstandes wurden mit 0,6 ml konz. HCl versetzt. In diesem stark sauren Milieu hält sich das Serotonin über viele Stunden stabil.

Die fluorometrischen Messungen des Serotonins wurden mit einem Spektralfluorometer mit zwei Monochromatoren und zwar dem Apparat ZFM 4C der Firma Zeiss durchgeführt. Angeregt wurde mit einer Xenonlampe bei 295 m μ , das Meßspektrum lag bei 550 m μ (UDENFRIEND u. a., 57). Gemessen wurde in 10 mm Quarz-Küvetten gegen ein Fluoreszenzglas als Standard (gleich 100 Skalenteile). 5-Hydroxytryptamin wurde als Kreatininsulfat berechnet.

ERGEBNISSE

I. METHODISCHE VERSUCHE

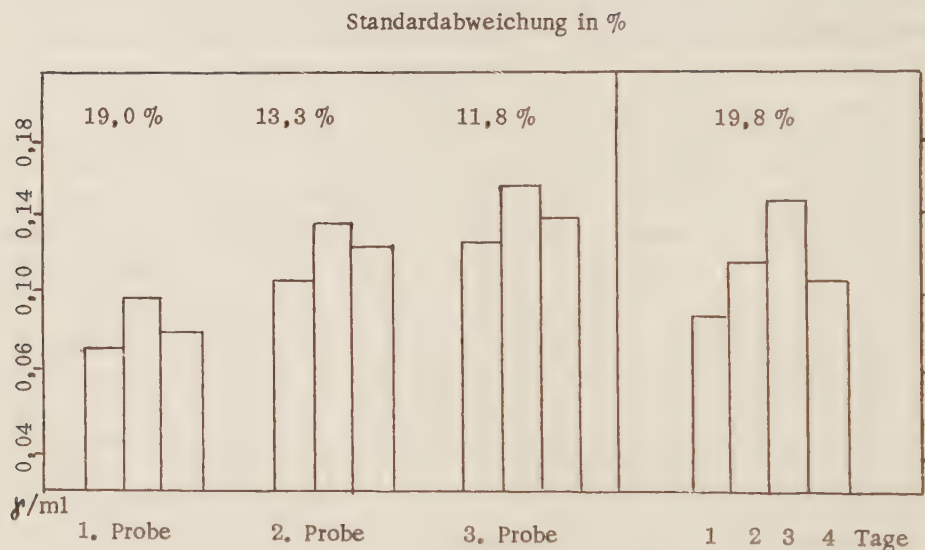
Der Nachweis von Serotonin, das dem Blut beigegeben wurde betrug 80 - 95 %. Der Zerfall von Serotonin wurde besonders im Blut durch längeres Stehen und im Extrakt durch längeres Einwirken von UV-Licht beim Messen beobachtet. Die Abweichungen der Parallelbestimmungen lagen zwischen 11 % und 19 % (Bild 1 a). Durch Bestimmungen einer gleichen Menge eingewogenen Serotonins (Serotonin-Kreatininsulfat), die an verschiedenen Tagen durchgeführt wurden, sollte geklärt werden, ob die Meßempfindlichkeit des Fluorometers über mehrere Tage konstant blieb. Bei den an vier verschiedenen Tagen durchgeführten Messungen zeigte sich eine prozentuale Standardabweichung von 19,8 % (Bild 1 b).

Bild 1 a

Parallelbestimmungen dreier
Blutproben verschiedener Personen

Bild 1 b

Meßergebnisse einer glei-
chen Menge Serotonins,
an vier verschiedenen
Tagen eingewogen und
gemessen



Jede Säule stellt eine Serotoninbestimmung dar.

Bild 2

M. O.
14 J., m.

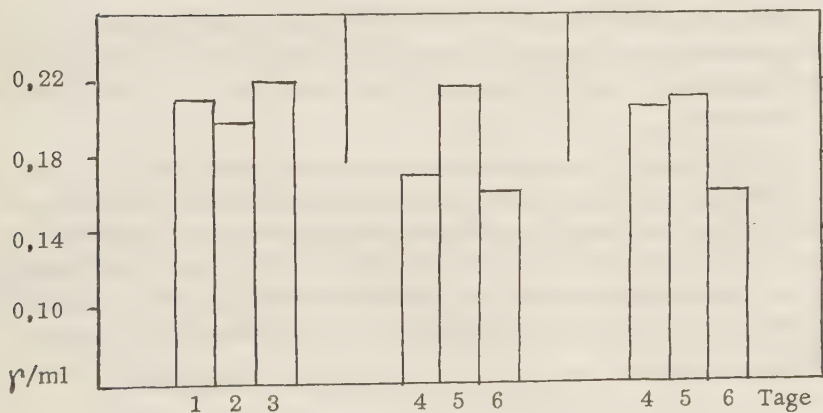
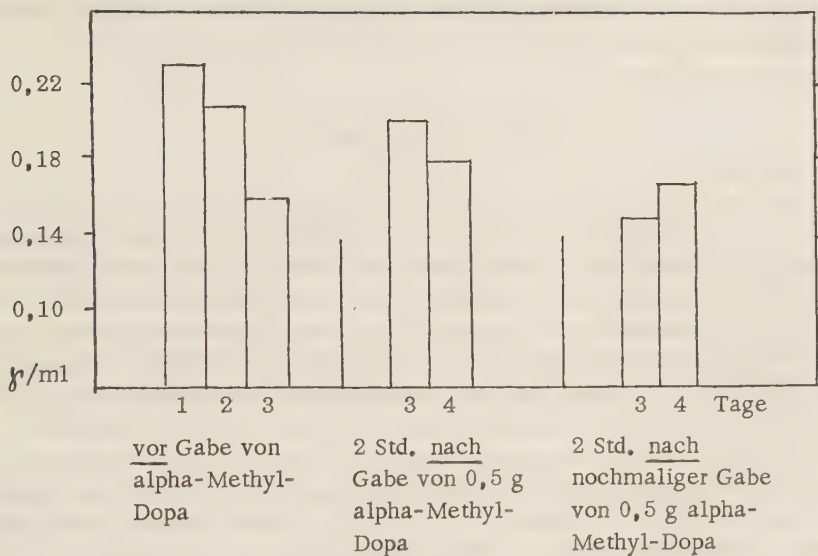


Bild 3

P. H.
23 J., m.

Jede Säule stellt eine Serotoninbestimmung dar.

Im Vergleich dazu betrug die mittlere prozentuale Standardabweichung aller Bestimmungen von allen Personen vor und während des Versuches mit alpha-Methyl-Dopa $14,7 \pm 8,9 \%$. Daraus ergibt sich, daß die bei jeder Person beobachteten Schwankungen der Meßergebnisse von Serotonin (Bild 2 und 3) vor allem methodisch bedingt waren und dem gegenüber die physiologisch bedingten Abweichungen gering waren.

II. SEROTONINBESTIMMUNGEN

Die Ergebnisse der Blutdruckkontrollen vor Einnahme der Tabletten und am zweiten oder dritten Tage der Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Der Blutdruck wurde wegen der bei allen Versuchspersonen auftretenden Müdigkeit und Schläfrigkeit im Liegen gemessen. Der Ausgangsblutdruck beträgt durchschnittlich 139/84 mm Hg. Unter der Behandlung mit alpha-Methyl-Dopa kommt es in allen Fällen zu einer Blutdrucksenkung und zwar im Durchschnitt auf 107/69 mm Hg. Der Blutdruckabfall beträgt damit durchschnittlich systolisch $15,8 \pm 7,2 \%$, diastolisch $17,8 \pm 13,1 \%$ des Ausgangswertes. Außer den in Tabelle 1 wiedergegebenen Beschwerden kam es bei einer Versuchsperson zu einem orthostatischen Kollaps, bei einer weiteren wurde eine ausgesprochene Bradycardie mit einer Pulsfrequenz von 50 Schlägen pro Minute bei unvermindertem Blutdruck von 130/80 mm Hg. beobachtet. Die Müdigkeit wurde von den meisten Personen am 3. Tage nicht mehr so stark empfunden.

Wir fanden bei nüchternen, gesunden Versuchspersonen durchschnittlich $0,144 \mu\text{g/ml}$ Serotonin. Die Werte streuten von $0,060 \mu\text{g/ml}$ bis $0,260 \mu\text{g/ml}$. Die Verteilung der Werte zeigt Abbildung 4. Eine Beziehung zu Alter oder Geschlecht ergab sich nicht.

Tabelle 2 enthält die Mittelwerte der Serotoninbestimmungen (x_1, x_2, x_3) mit den Standardabweichungen (σ) vor Gabe von alpha-Methyl-Dopa, nach Gabe von $0,5 \text{ g}$ alpha-Methyl-Dopa und nach Verabreichung von insgesamt $1,0 \text{ g}$ alpha-Methyl-Dopa. Der statistische Vergleich der Mittelwerte ergab wegen der zum Teil erheblichen Streuungen der Einzelwerte keine signifikanten Veränderungen. Daher wurden einander zugeordnete Einzelwerte paarweise miteinander verglichen.

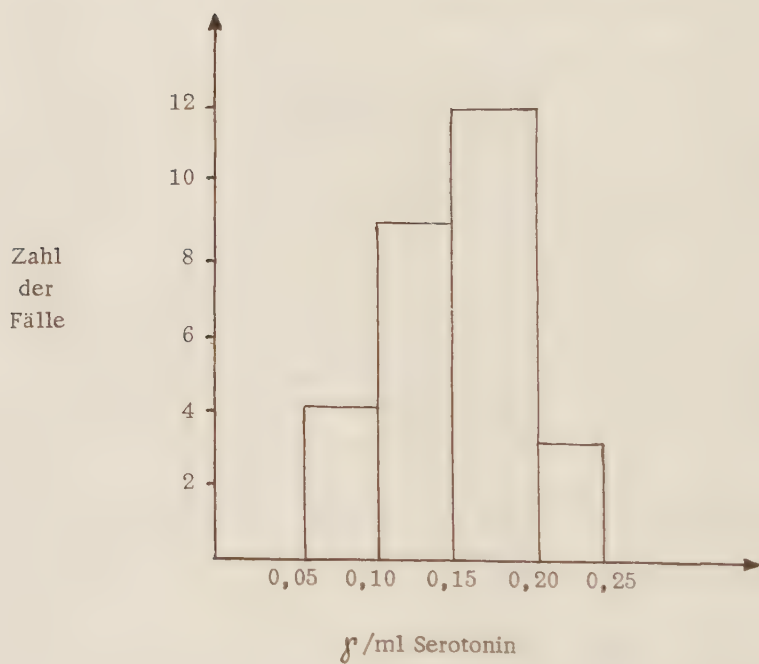
TABELLE 1

Blutdruckwerte vor und nach Gabe von a-Methyl-Dopa

Nr.	Blutdruck vor a-Methyl- Dopa liegend		Blutdruck unter a-Methyl-Dopa liegend		Blutdruck- abfall		Tag	Beschwerden
1	105	70	95	60	10	10	3.	Müdigkeit
2	125	80	85	50	40	35	3.	Müdigkeit Mattigkeit
3	140	90	115	65	25	25	3.	Müdigkeit
4	130	80	120	75	10	5	2.	Müdigkeit
5	130	90	115	85	15	5	2.	Müdigkeit Schwindel
6	130	90	100	65	30	25	2.	Müdigkeit
7	140	70	115	70	25	0	3.	Müdigkeit Schwindel
8	130	90	110	80	20	10	3.	Müdigkeit
9	120	80	100	70	20	10	3.	Müdigkeit
10	125	80	120	80	5	0	2.	Müdigkeit
11	130	90	100	60	30	30	3.	Schwindel Schwäche
12	140	85	105	70	35	15	3.	Schwindel Müdigkeit
13	120	90	95	65	25	25	2.	Lidoedem Müdigkeit
14	140	90	110	70	30	20	3.	Mattigkeit
15	130	80	115	70	15	10	2.	Müdigkeit
Durch- schnitt	139	84	107	69	22 + 10	15 + 11		

Bild 4

Verteilung der Nüchternwerte von
28 Versuchspersonen



Für die Signifikanzberechnung gilt dann die Formel

$$t = \frac{|\bar{x}_D|}{s_D} \cdot \sqrt{n}$$

Hierbei bedeutet

$$\bar{x}_D = \frac{\sum (x_1 - x_2)}{n},$$

den Mittelwert der Differenzen zwischen den einander zugeordneten Einzelwerten x_1 und x_2 und s_D

$$= \sqrt{\frac{(\sum (x_D - \bar{x}_D)^2)}{n - 1}},$$

die mittlere Abweichung dieser Differenzen ($x_D = x_1 - x_2$) vom Mittelwert $\bar{x}_D$.

Als Signifikanzgrenze gilt p kleiner als 0,05. Dabei unterscheidet sich $\bar{x}_D$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % von Null. Beim Vergleich vor und nach Gabe von 0,5 g alpha-Methyl-Dopa betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,5$, beim Vergleich vor und nach Gabe von 1,0 g alpha-Methyl-Dopa ergab sich dagegen eine Signifikanz von $p = 0,01$.

TABELLE 2

Ergebnisse der Serotoninnachweise vor und nach Gabe von alpha-Methyl-Dopa

Nr.	Name	Alter Geschlecht	vor a-Methyl- Dopa	nach 0,5 g a-Methyl-Dopa	nach 1,0 g a-Methyl-Dopa
			Mittelwert $\pm$ x_1	Mittelwert $\pm$ x_2	Mittelwert $\pm$ x_3
1	O. E.	16 J., m.	0,16 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,04
2	O. A.	42 J., m.	0,11 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,01
3	M. A.	23 J., m.	0,15 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,00	0,10 $\pm$ 0,03
4	J. O.	18 J., w.	0,13 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,03
5	H. U.	43 J., m.	0,17 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,00	0,10 $\pm$ 0,02
6	S. L.	14 J., w.	0,15 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01
7	F. M.	23 J., m.	0,10 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,01
8	Ma. A.	42 J., m.	0,19 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01
9	P. H.	23 J., m.	0,21 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03
10	M. O.	14 J., m.	0,20 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01
11	H. R.	38 J., m.	0,18 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,02
12	St. R.	40 J., w.	0,11 $\pm$ 0,00	0,11 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,01
13	M. U.	21 J., w.	0,19 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01
14	K. K.	60 J., m.	0,14 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,02	0,12 $\pm$ 0,04
15	S. R.	23 J., m.	0,12 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,02
Durchschnitt			0,154 $\pm$ 0,036	0,148 $\pm$ 0,028	0,127 $\pm$ 0,033

Um zu klären, ob eine Abhängigkeit der Serotoninnüchternwerte von den Rauchgewohnheiten der Versuchspersonen besteht, haben wir die Ergebnisse von Nichtrauchern und Rauchern verglichen (Tabelle 3). Dabei wurden auch einige Meßergebnisse von Personen berücksichtigt, die bei der Versuchsreihe mit alpha-Methyl-Dopa ausscheiden mußten, weil sie geraucht hatten. Als Raucher galten Personen, die mehr als 5 Zigaretten (oder Entsprechendes) am Tage rauchten. Die Werte ohne Angabe der Standardabweichung beruhen auf einmaligen Serotoninbestimmungen. Für alle Messungen wurde nur Nüchternblut unter gleichen Diätvorschriften, wie sie auch für den alpha-Methyl-Dopa-Versuch galten, benutzt. Der Vergleich ergab keinen deutlichen Unterschied zwischen den Werten von Rauchern und Nichtrauchern.

TABELLE 3

Serotonin im Blut von Nichtrauchern und Rauchern

Versuchs- personen Nr.	Nichtraucher Alter 14-62 J. Mittelwert $\pm$	Versuchs- personen Nr.	Raucher Alter 21-55 J. Mittelwert $\pm$
1	0,16 $\pm$ 0,02	17	0,11 $\pm$ 0,03
2	0,13 $\pm$ 0,03	18	0,15 $\pm$ 0,02
3	0,17 $\pm$ 0,02	19	0,10 $\pm$ 0,02
4	0,15 $\pm$ 0,04	20	0,19 $\pm$ 0,03
5	0,20 $\pm$ 0,04	21	0,21 $\pm$ 0,01
6	0,14 $\pm$ 0,03	22	0,19 $\pm$ 0,01
7	0,11 $\pm$ 0,00	23	0,15 $\pm$ 0,03
8	0,10 $\pm$ 0,02	24	0,12 $\pm$ 0,02
9	0,09 $\pm$ 0,03	25	0,08 $\pm$ 0,02
10	0,18 $\pm$ 0,04	26	0,22 $\pm$ 0,04
11	0,10 $\pm$ 0,00	27	0,09
12	0,19 $\pm$ 0,01	28	0,15
13	0,14		
14	0,16		
15	0,07		
16	0,15		
Durch- schnitt	0,140 $\pm$ 0,037		0,147 $\pm$ 0,047

DISKUSSION

Es wird allgemein angenommen, daß die Bildung des Serotonins weitgehend am Ort seines Vorkommens erfolgt, wobei der Magendarmtrakt und das ZNS im Vordergrund stehen. Das Blut stellt eine Ausnahme dar, weil es das in den Organen gebildete Serotonin nur aufnimmt (UDENFRIEND und WEISSBACH, 56). Es enthält weder Vorstufen des Serotonins noch Fermente des Tryptophanstoffwechsels (SCHULZ, 47). Fast die gesamte Menge des zirkulierenden Serotonins ist in den Thrombocyten vorhanden, im Plasma dagegen nur wenig (HARDISTY und STACEY, 24, SCHULZ, 47). Das aus den Organen freiwerdende Serotonin wird an die Blutplättchen gebunden und ist hier vor einem Abbau geschützt. Das Serotonin im Plasma ist dagegen dem Abbau durch die Monoaminoxidase in der Leber zugänglich (ERSPAMER, 19, TITUS und UDENFRIEND, 55). Somit wird die Höhe des Blutserotoninspiegels einerseits durch die Freisetzung und Produktion in den Organen, andererseits durch die inaktivierende Wirkung der Leber mit ihrem hohen Gehalt an Monoaminoxidase bestimmt.

Die Menge des Blutserotonins gibt einen ungefähren Hinweis auf den Zustand des Gewebeserotonins. So wird bei Patienten mit Carcinoidtumoren im Blut eine erhöhte Konzentration von Serotonin gefunden (DAVIS und ROSENBERG, 11, SCHMID u. a., 46, SNOW u. a., 51, UDENFRIEND u. a., 58). Eine wirkungsvolle Synthesehemmung im Gewebe muß dagegen auch eine Erniedrigung des Serotoninspiegels im Blut zur Folge haben.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (CERLETTI, 8, ERSPAMER, 18, HARDISTY und STACEY, 25, SCHMID u. a., 45, SNOW u. a., 51, STACEY, 53, UDENFRIEND u. a., 58) fanden wir einen Serotoninspiegel von $0,143 \pm 0,041 \mu\text{g/ml}$. Durch Verabreichung von 1,0 g alpha-Methyl-Dopa wurde eine signifikante Erniedrigung des Blutserotonins festgestellt. Die Berichte über die Hemmung der endogenen Serotoninbildung durch alpha-Methyl-Dopa bei Carcinoidpatienten oder Hypertoniepatienten sind in ihren Ergebnissen zueinander gegensätzlich (BLUMBERG u. a., 3, COLLINI, 9, DOLLERY und HARRINGTON, 15, DUBACH und BLUMBERG, 17, OATES u. a., 34, RUGE und HARTMANN, 40, SCHMID u. a., 46, SJOERDSMA u. a., 49). Die Sicherheit unserer Aussage ist durch eine erhebliche Ungenauigkeit der Methode belastet, da nach unseren und fremden Erfahrungen (SCHIEVELBEIN persönliche Mitteilung) die Fehlergrenze des Verfahrens immerhin 20 % beträgt.

Als untere Grenze für den Nachweis von Serotonin bei der von uns angewandten Methode wird von den Autoren eine Konzentration von $0,5 \mu\text{g/ml}$ angegeben. Durch Verdoppelung der von den Autoren bestimmten Menge des Blutes und der Reagentien, die eine exaktere Abmessung gewährleisten und durch eine genügende Anzahl von Parallelbestimmungen, ist es uns möglich gewesen, dieses Verfahren

auch bei einer geringeren Serotoninkonzentration, wie sie im Blut vom Menschen vorhanden ist, anzuwenden. Die große methodische Fehlerbreite ist dadurch bedingt, daß zum Nachweis des Serotonins in seiner physiologischen Verdünnung an der Empfindlichkeitsgrenze des Spektralfluorometers gemessen werden muß. Minimale Stromnetzschwankungen ergeben hier schon eine wechselnde Meßempfindlichkeit des Apparates, die die Genauigkeit der Messung ungünstig beeinflussen.

Bei der Beurteilung in der Literatur vorliegender Ergebnisse fluorometrischer Messungen müssen stets die erheblichen Schwankungsbreiten und Fehlerquellen dieser Methode berücksichtigt werden. Im allgemeinen wird der Nachweis von Serotonin im Blut in physiologischer Verdünnung gemieden. Durch Verabreichung der Precursoramino-säure, die die Menge des nachzuweisenden Amins erhöhen, findet dieses Verfahren eine wesentlich erfolgreichere Anwendung. Damit werden aber neue unkontrollierbare und unphysiologische Bedingungen eingeführt. Auch die Benutzung von Versuchstieren, die einen höheren Blutserotoninspiegel besitzen (Hund, Kanin, Kühlehn) schafft schwer vergleichbare Bedingungen. Die indirekte Methode, nämlich die des Nachweises des Ausscheidungsproduktes von Serotonin 5-Hydroxyindolessigsäure, ist daher für viele Fragestellungen vorzuziehen. Für klinische Zwecke (Diagnostik des Dünndarmkarzinoids) ist das Verfahren ausreichend genau und da es in seiner Technik einfach und schnell durchführbar zu empfehlen.

Bei der von uns verwendeten fluorometrischen Methode werden nicht nur Serotonin, sondern alle 5-Hydroxyindole, die im Blut sind, erfaßt (UDENFRIEND u. a., 61). Ein Fluoreszenzvergleich eingewogener, äquimolarer Mengen ergab eine gleichstarke Fluoreszenz für 5-Hydroxytryptophan und 5-Hydroxytryptamin. Da aber 5-Hydroxytryptophan als Precursor-Aminosäure im Blut kaum vorkommt, ist eine wesentliche Verfälschung des Ergebnisses durch 5-Hydroxytryptophan nicht zu erwarten.

Exogene Einflüsse auf den Serotoninspiegel - soweit sie bekannt sind - wurden weitgehend auszuschalten versucht. Zwar war es nicht möglich durch eine bestimmte Speisefolge während der Periode der Studie eine Konstanz der Einnahme von Tryptophan sicherzustellen. Die Versuchspersonen wurden aber angehalten, Nahrungsmittel, die im erhöhten Maße Serotonin enthalten, zu vermeiden. Insbesondere wurde der Genuß von Bananen (ANDERSON u. a., 2, CROUT und SJOERDSMA, 10, WAALKES u. a., 63), Tomaten (WEST, 64), Walnüssen (KIRBERGER und BRAUN, 31, KIRBERGER, 32), Ananas (BRUCE, 6, 7, FOY, 21) roten Pflaumen (SJOERDSMA, 48) und anderen Gewächsen (DEGKWITZ u. a., 12, SJOERDSMA, 48), die zu einer erhöhten Resorption von Serotonin führen, verboten. Es durften auch keine Medikamente eingenommen werden, da außer den Stoffen, von denen man weiß, daß sie in den Serotoninstoffwechsel eingreifen, die Nebenwirkungen mancher Arzneimittel mit der Entspeicherung biogener Amine

geklärt werden (AMANN und RADENBACH, 1, BRODIE, 4, PATON, 36, SCHILD, 44). Auch eine Eigenfluoreszenz solcher Pharmaka, die zur Überdeckung mit der Fluoreszenz von 5-Hydroxytryptamin hätte führen können, war zu berücksichtigen. Alpha-Methyl-Dopa und seine Stoffwechselprodukte stören die fluorometrischen Bestimmungen von Serotonin nicht (PORTER u. a., 38, SMITH, 50). Nikotin ist befähigt Serotonin aus den Orten der Speicherung freizusetzen (SCHIEVELBEIN, u. a., 41, 43). Wichtig ist in unserem Zusammenhang, daß auch schon das beim Rauchen von Zigaretten zugeführte Nikotin eine Erhöhung der Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure, dem Abbauprodukt des Serotonins, bewirkt (SCHIEVELBEIN u. a., 42). Aus diesem Grunde bestand Rauchverbot, ebenso wie auch Verbot von alkoholischen Getränken. Alkohol besitzt einen hemmenden Effekt auf den Serotoninstoffwechsel (OLSON u. a., 35, ROSENFELD, 39).

In Übereinstimmung mit FLÜGEL und Mitarbeitern (20) sowie OATES und Mitarbeitern (34) aber im Gegensatz zu anderen Mitteilungen fanden wir eine deutliche Senkung des normalen Blutdrucks. Die biochemischen Ursachen der blutdrucksenkenden Wirkung von alpha-Methyl-Dopa sind trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten noch ungeklärt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Serotonin wurde im Blut nach dem von UDENFRIEND, WEISSBACH und BRODIE beschriebenen Verfahren fluorometrisch bestimmt. Die fluorometrische Serotoninbestimmung im Blut wurde hinsichtlich ihrer Genauigkeit und ihrer Fehlermöglichkeiten untersucht. Es wird festgestellt, daß das Verfahren für klinische Zwecke (Diagnostik des Dünndarmkarzinoids) ausreichend genau, schnell durchführbar und einfach in der Technik ist. Zur Erfassung kleiner Unterschiede, wie sie für wissenschaftliche Untersuchungen gefordert werden müssen, ist es weniger geeignet, da die Fehlergrenze 20 % beträgt.
2. Bei 15 Versuchspersonen wurde an verschiedenen Tagen der Serotoningehalt des Blutes und der Blutdruck untersucht und diese Ergebnisse mit denen der gleichen Bestimmungen aber zwei Stunden nach Gabe von 0,5 g alpha-Methyl-Dopa und zwei Stunden später nach nochmaliger Gabe der gleichen Dosis an 2 - 3 Tagen verglichen.
3. 1,0 g alpha-Methyl-Dopa bewirkte eine signifikante Erniedrigung des Serotoninspiegels. Die Sicherheit dieser Beobachtung ist durch die erhebliche Fehlerbreite der Methode belastet.
4. Nach Gabe von alpha-Methyl-Dopa kam es in allen Fällen zu einer deutlichen Blutdrucksenkung und Sedierung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Amann, R. und Radenbach, K. L.: Akute Kanamycin-Nebenwirkungen und Histamin-freisetzung.
Beitr. klin. Tuberk. 123, 208, 1961
2. Anderson, J. A., Ziegler, M. R. and Doegen, D.: Banana feeding and urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid.
Science 127, 236, 1958
3. Blumberg, A., Dubach, U.C., Kreis, W. und Müller, H. R.: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Carcinoidsyndrom.
Dtsch. med. Wschr. 87, 921, 1962
4. Brodie, B. B.: Storage and release of 5-hydroxytryptamine. In 5-hydroxytryptamine, p. 64.
Ciba Foundation Symposion. London: Pergamon Press 1958
5. Brodie, B. B., Kuntzmann, R., Hirsch, C. W. and Costa, E.: Effects of decarboxylase inhibition on the biosynthesis of brain monoamines-
Life Sciences 3, 81, 1963
6. Bruce, D. W.: Serotonin in pineapple.
Nature, London 188, 147, 1960
7. Bruce, D. W.: Carcinoid tumors and pineapples.
J. Pharm. and Pharmacol. 13, 256, 1961
8. Cerletti, A.: Biochemie, Physiologie und Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin, Enteramin)
Helv. med. Acta 25, 330, 1958
9. Collini, F. J.: Use of alpha-methyl-dopa (alpha-methyl-3,4 dihydroxy-DL-phenylalanine) in the management of the carcinoid syndrome.
New Engl. J. Med. 164, 986, 1961
10. Crout, J. R. and Sjoerdsma, A.: The clinical and laboratory significance of serotonin and catecholamines in bananas.
New Engl. J. Med. 261, 23, 1959
11. Davis, R. B. and Carcinoid syndrome associated with hyperserotonin-inemia and normal 5-hydroxyindoleacetic acid excretion.
Amer. J. Med. 30, 167, 1961

12. Degkwitz, R., Fronwein, R., Kirberger, E., Kulenkampff, C. und Mohs, U.: Über Normalwerte der stündlichen 5-HIES-Ausscheidung im Urin beim Menschen und die Messungen störende Faktoren.
Klin. Wschr. 40, 1962, Heft 6
13. Dengler, H. und Reichel, G.: Die Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Dopa und Dops durch einen Decarboxylaseinhibitor.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 232, 324, 1957
14. Dengler, H. und Reichel, G.: Hemmung der Dopadecarboxylase durch alpha-Methyl-Dopa in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 234, 275, 1958
15. Dollery, C. T. and Harington, M.: Methyldopa in hypertension, clinical and pharmacological studies.
Lancet I, 759, 1962
16. Drain, D. J., Horlington, M., Lazare, R. and Poulter, G. A.: The effect of alpha-methyl-dopa and some other decarboxylase inhibitors on brain 5-hydroxytryptamine.
Life Science 3, 93, 1962
17. Dubach, U. C. und Blumberg, A.: Über die therapeutische Verwendung von alpha-Methyl-Dopa beim Carcinoidsyndrom.
Klin. Wschr. 39, 973, 1961
18. Erspamer, V.: Pharmacology of indolealkylamine.
Pharmacol. Rev. 6, 425, 1954
19. Erspamer, V.: Observations on the metabolism of endogenous 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the rat.
Experientia 10, 471, 1954
20. Flügel, F., Bente, D. und Schmid-Claudy, E.: Klinische und elektroencephalographische Untersuchungen über die Wirkung von alpha-Methyl-Dopa bei endogenen Psychosen.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks in Freiburg i. Br.", Verlag für Gesamtmedizin (Berlin, Freiburg i. Br.) 1963
21. Foy, J. M. and Parratt, J. R.: 5-Hydroxytryptamine in pineapples.
J. Pharm. (London) 13, 382, 1961
22. Gaddum, J. H. und Giarman, N. J.: Preliminary studies on the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine.
Brit. J. Pharm. 11, 88, 1956

23. Gillespie, L. Jr.: Clinical pharmacology of newer antihypertensive agents, monoamine oxydase and decarboxylase inhibitors, bretylium tosylate and guanethidine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 88, 1011, 1960
24. Hardisty, R. M. and Stacey, R. S.: 5-Hydroxytryptamine in normal human platelets. *J. Physiol. (London)* 130, 711, 1955
25. Hardisty, R. M. and Stacey, R. S.: Platelet 5-hydroxytryptamine (HT) in disorders of the blood. *Brit. J. Haematol.* 3, 292, 1957
26. Hess, S. M., Ozaki, M. and Udenfriend, S.: The effects of alpha-methyl-DOPA and alpha-methyl-metatyrosine in the metabolism of serotonin and norepinephrine. *The Pharmacologist* 2, 81, 1960
27. Hess, S. M., Connamacher, R. H., Ozaki, M. and Udenfriend, S.: The effects of alpha-methyl-DOPA and alpha-methyl-metatyrosine of the metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. *J. Pharm. exper. Therap.* 134, 129, 1961
28. Holtz, P., Reinhold, A. und Credner, K.: Fermentativer Abbau von L-Dioxyphenylalanin (DOPA) durch Leber und Darm. *Hoppe-Seyl. Zschr.* 261, 278, 1939
29. Holtz, P., Credner, K. und Reinhold, A.: Aminbildung durch Darm. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. ex. Path. u. Pharmak.* 193, 688, 1939
30. Holtz, P.: Pharmakologie und Biochemie des alpha-Methyl-Dopa. Symposium "Therapie des Bluthochdrucks" in Freiburg i. Br., Verlag für Gesamtmedizin (Berlin, Freibg. i. Br.) 1963
31. Kirberger, E. und Braun, L.: Über das Vorkommen von 5-Hydroxytryptamin in der Walnuß (*Juglans regia*). *Biochem. biophys. Acta* 49, 391, 1961
32. Kirberger, E.: Differentialdiagnostische Überlegungen bei vermehrter 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn. *Dtsch. Med. Wschr.* 87, 929, 1962

33. Oates, J. A., Gillespie, L., Crout, J. R. and Sjoerdsma, A.: Inhibition of aromatic amino acid decarboxylation in man and associated pharmacological effects. *J. clin. Invest.* 39, 1015, 1960
34. Oates, J. A., Gillespie, L., Udenfriend, S. and Sjoerdsma, A.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science* 131, 1890, 1960
35. Olson, R. E., Gursey, D. and Vester, J. W.: Evidence for a defect in tryptophane metabolism in chronic alcoholism. *New Engl. J. Med.* 263, 1169, 1960
36. Paton, W. D. M.: Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. Rev.* 9, 269, 1957
37. Porter, C. C., Totaro, J. A. and Leiby, C. M.: Effect of decarboxylase inhibitors on serotonin and catecholamine levels in mice. *The Pharmacologist* 2, 81, 1960
38. Porter, C. C., Totaro, J. A. and Leiby, C. M.: Some biochemical effects of alpha-methyl-3,4-dihydroxyphenylalanine and related compounds in mice. *J. Pharmacol. exper. Therap.* 134, 139, 1961
39. Rosenfeld, G.: Inhibitory influence of ethanol on serotonin metabolism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103, 144, 1960
40. Ruge, W. und Hartmann, F.: Phenolsäuren- und Indolausscheidung im Urin bei Gaben von alpha-Methyl-Dopa. *Klin. Wschr.* 41, 856, 1963
41. Schievelbein, H. und Werle, E.: Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Nikotin. *Psychopharmacologie* 3, 35, 1962
42. Schievelbein, H., Surberg, U. und Werle, E.: Erhöhung der Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-essigsäure bei Rauchern. *Klin. Wschr.* 40, 52, 1962
43. Schievelbein, H., Werle, E. und Jacoby, W.: Über die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) aus Geweben durch Nikotin. *Naturwissenschaften* 48, 602, 1961

44. Schild, H. O.: Histamine release and anaphylaxis.
In: Histamine, Ciba Foundation Symposium
(London) Pergamon Press 1958
45. Schmid, E., Witte, S. und Stern, J.: Erhöhung der Serotoninkonzentration im Blut
bei Ausschluß eines Carcinoidsyndroms.
Klin. Wschr. 37, 1073, 1959
46. Schmid, E., Bachmann, K., Meythaler, C.,
Meythaler, K., Schön, H. und Henning, N.: Klinische und biochemische Untersuchungen
beim Carcinoid.
Münch. Med. Wschr. 105, 893, 1963
47. Schulz, H.: Serotoninbestimmungen an Thrombocyten und
an Fraktionen von Thrombocyten.
Klin. Wschr. 41, 343, 1963
48. Sjoerdsma, A.: Serotonin
New Engl. J. Med. 261, 181, 1959
49. Sjoerdsma, A., Oates, J., Zaltzman, P. and
Udenfriend, S.: Serotoninsynthesis in carcinoid patients - Its
inhibition by alpha-methyl-dopa, with measure-
ment of associated increases in urinary
5-hydroxytryptophan.
New Engl. J. Med. 263, 585, 1960
50. Smith, S. E.: The pharmacological actions of 3,4-dihydroxy-
phenyl-alpha-methylalanine (alpha-methyl-dopa),
an inhibitor of 5-hydroxytryptophan decarboxylase.
Brit. J. pharm. chemotherapy 15, 319, 1960
51. Snow, P. J. D., Lennard-Jones, J. E.,
Curzon, G. and Stacey, R. S.: Humoral effects of metastasing carcinoid tumours.
Lancet II, 1004, 1955
52. Sourkes, T. L.: Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase
by derivates of phenylalanine
Arch. Biochem. Biophys. 51, 444, 1954
53. Stacey, R. S.: Platelets and 5-hydroxytryptamine, in
5-hydroxytryptamine, p. 116
(London) Pergamon Press 1958
54. Stein, G. A., Bronner, H. A. and Pfister, K.,
III.: Alpha-methyl-alpha-amino acids.
II. Derivatives of DL-phenylalanine.
J. Amer. chem. Soc. 77, 700, 1955

55. Titus, E. and Udenfriend, S.: Metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin). Federation Proc. 13, 411, 1954
56. Udenfriend, S. and Weissbach, H.: Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets. Fed. Proc. 13, 412, 1954
57. Udenfriend, S., Weissbach, H. and Bogdanski, D. F.: Fluorescence characteristics of 5-hydroxytryptamine (serotonin). Science 122, 972, 1955
58. Udenfriend, S., Weissbach, H. and Sjoerdsma, A.: Studies on tryptophan and serotonin in patients with malignant carcinoid. Science 123, 669, 1956
59. Udenfriend, S., Titus, E., Weissbach, H. and Peterson, R. E.: Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds. J. biol. Chem. 219, 335, 1956
60. Udenfriend, S., Weissbach, H. and Bogdanski, D. F.: Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan. J. Biol. Chem. 224, 803, 1957
61. Udenfriend, S., Weissbach, H. and Brodie, B. B.: Assay of serotonin and related metabolites, enzymes, and drugs. Meth. Biochem. Analysis 6, 95, 1958
62. Udenfriend, S., Lovenberg, W. M. and Weissbach, H.: L-Aminoacid decarboxylase activity in mammalian tissues and its inhibition by alpha-methyl-dopa. Fed. Proc. 19, 7, 1960
63. Waalkes, T. P., Sjoerdsma, A., Creveling, C. R., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: Serotonin, norepinephrine and related compounds in bananas. Science 127, 648, 1958
64. West, G. B.: Tryptamines in edible fruits. J. Pharm. (London) 10, 589, 1958
65. Westermann, E., Balzer, H. und Knell, I.: Hemmung der Serotoninbildung durch alpha-Methyl-Dopa. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmac. 234, 194, 1958

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. H.G. KNAUFF für die Überlassung des Themas und für die mir in Rat und Tat erwiesene Hilfsbereitschaft bei Vorbereitung und Fertigstellung dieser Arbeit meinen besten Dank sagen.

Dem Direktor der II. Medizinischen Klinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL danke ich sehr für die Übernahme des Korreferates.

LEBENS LAUF

Am 18.10.1936 wurde ich als Sohn des Rektors Alfons Berghoff und seiner Ehefrau Margarete Berghoff, geb. Jaschke, in Danzig geboren. Hier besuchte ich die Volksschule von 1942 bis 1944. Nach der Vertreibung aus der Heimat besuchte ich das Staatliche Gymnasium zu Siegburg, wo ich im Jahre 1958 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahre immatrikulierte ich mich als Student der Zahnheilkunde an der Universität Bonn. Seit dem Wintersemester 1958/59 studierte ich dann Medizin. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung ging ich für ein Semester an die Universität in Freiburg. Seit dem Herbst 1962 studierte ich an der Universität zu München und bestand im Februar 1966 das Staatsexamen.

